

JC20 Rec'd PCT/PTO 17 MAY 2005

932.1303

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Re: Application of: Juan Carlos DOMINGO PEDROL
Serial No.: Not yet known
Filed: Herewith
For: USE OF DOCOSAHEXANOIC ACID AS
ACTIVE SUBSTANCE FOR THE TREATMENT
OF LIPODYSTROPHY

LETTER RE PRIORITY

Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

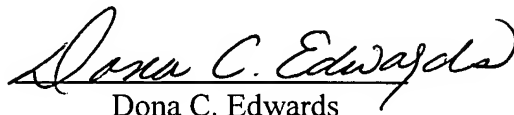
May 17, 2005

Dear Sir:

Applicant hereby claims the priority of Spanish Patent Application No. P-200202963 filed December 5, 2002 through International Patent Application No. PCT/IB2003/005673 filed December 1, 2003.

Respectfully submitted,

By:



Dona C. Edwards
Reg. No. 42,507

Steinberg & Raskin, P.C.
1140 Avenue of the Americas, 15th Floor
New York, NY 10036-5803
Telephone: (212) 768-3800
Facsimile: (212) 382-2124
E-mail: sr@steinberggraskin.com



REC'D 18 DEC 2003

MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA

PCT



Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200202963, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 5 de Diciembre de 2002.

Madrid, 25 de noviembre de 2003

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

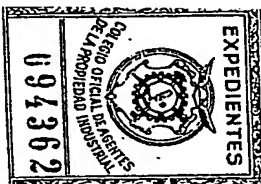
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



O
de



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200202963

(1) MODALIDAD

☒ **PATENTE DE INVENCION** ☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(2) TIPO DE SOLICITUD

- ☐ ADICION A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

16/13
GENERALITAT DE CATALUNYA
DEPARTAMENT D'INDUSTRIA,
FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR O.E.P.M.

05 DES. 2002

FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION **BARCELONA** CÓDIGO **08037-Barcelona**

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

DN/CIF

CNAE

PYME

PROYECTO EMPRESARIAL BRUDY, S.L.

ESPAÑOLA

ES

B61886214

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO **C. Riera Sant Miquel, 3, 2n. 4a.**

LOCALIDAD **BARCELONA**

PROVINCIA **BARCELONA**

PAIS RESIDENCIA **ESPAÑA**

NACIONALIDAD **ESPAÑOLA**

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL **08006**

CÓDIGO PAIS **ES**

CÓDIGO NACION **ES**

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

DOMINGO PEDRAL

JUAN CARLOS

ESPAÑOLA

ES

DOMINGO PEDRAL

PERE

ESPAÑOLA

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESION

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

UTILIZACION DEL ACIDO DOCOSAHEXAENOICO COMO PRINCIPIO ACTIVO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LIPODISTROFIA.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO PAIS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCION POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)
Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- ☒ DESCRIPCION. Nº DE PÁGINAS: **9**
☒ Nº DE REIVINDICACIONES: **13**
☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:
☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:
☒ RESUMEN
☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD
☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD
- ☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACION
☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD
☐ HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA
☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS
☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCION
☒ OTROS: DECLARACION INVENTOR

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

Colegiado Nº 320

(VER COMUNICACION)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Informacion@oepm.es

MOD. 300/11 - 1 - ELENIPAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 020 2963

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

UTILIZACIÓN DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENÓICO COMO PRINCIPIO ACTIVO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LIPODISTROFIA

Utilización de un extracto de origen animal, vegetal o producido por un microorganismo que comprende como principio activo ácido docosahexaenóico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la lipodistrofia en un mamífero. Dicho tratamiento es eficaz y supera los inconvenientes de los tratamientos actuales de la lipodistrofia en pacientes con infección por VIH.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)



SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21 NÚMERO DE SOLICITUD
P20 020 2963

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN
05/12/2002

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

71 SOLICITANTE (S)

PROYECTO EMPRESARIAL BRUDY, S.L.

DOMICLIO C. Riera Sant Miquel, 3, 2n. 4a.
BARCELONA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA
08006 BARCELONA ESPAÑA

72 INVENTOR (ES)

JUAN CARLOS DOMINGO PEDRAL, PERE DOMINGO PEDRAL

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCION

UTILIZACIÓN DEL ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO COMO PRINCIPIO
ACTIVO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LIPODISTROFIA.

57 RESUMEN

UTILIZACIÓN DE ÁCIDO DOCOSAHEXAENÓICO COMO PRINCIPIO ACTIVO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
LIPODISTROFIA

Utilización de un extracto de origen animal, vegetal o producido por un
microorganismo que comprende como principio activo ácido docosahexaenóico para la
fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la lipodistrofia en un
mamífero. Dicho tratamiento es eficaz y supera los inconvenientes de los tratamientos
actuales de la lipodistrofia en pacientes con infección por VIH.

UTILIZACIÓN DEL ÁCIDO DOCOSAHEXAENÓICO COMO PRINCIPIO
ACTIVO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LIPODISTROFIA

CAMPO DE LA INVENCION.

5

La presente invención se refiere a la utilización de un extracto animal, vegetal o producido por un microorganismo que comprende como principio activo ácido docosahexaenóico para la fabricación de un medicamento
10 destinado al tratamiento de la lipodistrofia, en particular en pacientes con infección por el virus del VIH.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Desde finales de 1996 se dispone de tratamientos capaces de controlar la multiplicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es el que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). A estos
20 tratamientos se les ha denominado genéricamente tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA). Característicamente el TARGA actual consiste en la combinación de al menos tres fármacos.

Actualmente, se dispone de dos familias de
25 antiretrovirales que inhiben enzimas clave para la replicación viral y que son los inhibidores de la transcriptasa inversa (análogos de nucleósidos, análogos de nucleótidos y no análogos de nucleósidos) y los inhibidores de la proteasa viral.

30 No obstante, dichos tratamientos no son capaces de producir la erradicación del virus (eliminación del mismo) y por tanto, para mantener controlada la infección es preciso administrarlos de forma indefinida, probablemente durante toda la vida del paciente.

35 Dichos tratamientos, cuya eficacia en el control

para corregir la pérdida de grasa.

Todos los tratamientos ensayados hasta el momento actual no han demostrado eficacia alguna para invertir las alteraciones en la distribución de la grasa corporal y el control de las alteraciones lipídicas con dichas medidas ha sido incompleto.

Es preciso mencionar que dichos tratamientos farmacológicos ensayados no carecen de efectos tóxicos sobre el paciente, que en ocasiones pueden ser graves. Además, suponen una carga medicamentosa adicional y algunos de ellos presentan interacciones potencialmente graves con los fármacos antiretrovirales que los pacientes con infección por VIH deben necesariamente tomar.

Por tanto, todavía no se dispone de un tratamiento para la lipodistrofia, en particular en pacientes con infección por VIH que sea eficaz y que no de lugar a los inconvenientes de los tratamientos actualmente conocidos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20

Los inventores de la presente invención han encontrado un tratamiento eficaz contra la lipodistrofia y que, además, supera los inconvenientes que presentan los tratamientos actuales de dicha enfermedad en pacientes con infección por VIH.

La presente invención se refiere a la utilización de un extracto de origen animal, vegetal o producido por un microorganismo que comprende como principio activo ácido docosahexaenóico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la lipodistrofia en un mamífero.

El ácido docosahexaenóico (DHA) es un ácido graso Omega-3 que contiene 22 átomos de carbono, siendo seis de ellos no saturados (C22:6 n-3). Dicho ácido se encuentra principalmente en pescados (por ejemplo atún),

microorganismos y plantas.

En la presente invención se entiende por "extracto de origen animal, vegetal o producido por un microorganismo que comprende como principio activo ácido 5 docosaheptaenóico", una composición, que comprende ácido docosaheptaenóico, la cual es obtenida a partir de pescados, microorganismos o plantas, mediante procedimientos de extracción y, opcionalmente, de modificación química, conocidos por los expertos en la 10 materia.

En la presente invención, por "microorganismo" se entiende cualquier organismo microscópico, incluyendo, pero no limitándose a, bacterias, protozoos, hongos, virus y algas, y cualquiera de sus variantes obtenidas por 15 ingeniería genética, que se caractericen por producir DHA.

De esta manera, el ácido docosaheptaenóico puede ser tanto uno que se encuentre de manera natural como uno modificado químicamente. Por tanto, las formas químicas en las que se puede encontrar el DHA incluyen, pero no se 20 limita a, el ácido libre del DHA, ésteres del DHA con alcoholes naturales o sintéticos y formas lipídicas tales como los glicéridos, los fosfolípidos, los esfingolípidos o los gangliósidos.

En particular, la presente invención se refiere a 25 la utilización de un extracto de origen animal, vegetal o producido por un microorganismo, que comprende como principio activo ácido docosaheptaenóico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la lipodistrofia en mamíferos, comprendiendo dicho 30 extracto un contenido en DHA que oscila entre el 5-100% (p/p), preferiblemente entre el 50-100% (p/p).

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que el hecho de que el DHA sea una sustancia fisiológica que posea múltiples acciones 35 sobre los adipocitos (células grasas) y sobre los niveles

plasmáticos de lípidos, permite tratar de una manera eficaz la lipodistrofia.

Entre las principales destaca su capacidad para promover la diferenciación (multiplicación) de los 5 adipocitos, disminuir los niveles de triglicéridos y colesterol en sangre, aumentar el nivel de colesterol HDL, disminuir el nivel de colesterol LDL y disminuir la presión arterial.

Adicionalmente, el DHA posee propiedades 10 antiinflamatorias (inhibe la secreción de factor de necrosis tumoral alfa), que, como se demostrará más adelante, se halla elevado en pacientes con lipodistrofia.

En un segundo aspecto, se administra una dosis del medicamento según la presente invención superior o igual a 15 100 mg/día, siendo preferible una dosis de 4 gramos por día.

La administración de un medicamento según la presente invención se puede llevar a cabo por vía oral o parenteral.

20 Dependiendo de la vía escogida de administración, se pueden incluir diluyentes, excipientes y/o transportadores del principio activo farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo liposomas, microemulsiones, micelas, etc.

25 En un tercer aspecto, se administra el medicamento, de acuerdo con la presente invención, a un humano, preferiblemente a un humano con infección por VIH.

De hecho, se ha comprobado que la administración del medicamento, de acuerdo con la presente invención, en 30 adipocitos en cultivo, es capaz de inhibir los efectos tóxicos causados por la exposición de estas células a los fármacos antiretrovirales.

Por ello y teniendo en cuenta los efectos beneficiosos enumerados anteriormente, el medicamento, de 35 acuerdo con la presente invención, puede ejercer una

acción beneficiosa en el síndrome de lipodistrofia, especialmente en pacientes con infección por VIH tratados con regímenes TARGA, presentando los siguientes aspectos ventajosos respecto a los tratamientos actuales:

- 5 1. Actividad promotora de la diferenciación adipocitaria;
2. Actividad hipolipemiente;
3. Actividad antiinflamatoria (disminución del factor de necrosis tumoral alfa);
- 10 4. Actividad antihipertensiva
5. Ausencia de efectos secundarios a las dosis administradas;
6. Ausencia de interacciones con los componentes del regimen antiretroviral al no ser un fármaco que no se
- 15 metaboliza por vías comunes con las de los fármacos antiretrovirales (debe recordarse que el paciente no puede prescindir del TARGA).

20 A continuación, a modo ilustrativo y no limitativo, se incluye un ejemplo de realización de la presente invención.

25 EJEMPLOS

Ejemplo 1.

Se ha administrado 4 gramos/día de un aceite de atún
30 con un contenido en DHA del 70%, a cuatro pacientes con infección por VIH sometidos a TARGA, que presentaban un síndrome de lipodistrofia. Tras 3 meses de administración de DHA a dichos pacientes se han comprobado los siguientes hallazgos, aún y teniendo en cuenta el corto periodo de
35 administración:

1. Reversión parcial de las alteraciones en la distribución de la grasa corporal con:

1.1. Mejoría de la pérdida de grasa a nivel facial;

5 1.2. Mejoría de la pérdida de grasa en glúteos y extremidades;

1.3. No incremento de la grasa intraabdominal.

2. Disminución media de la cifra de triglicéridos en plasma del 56%.

10 3. Disminución media de la cifra de colesterol total en plasma del 25%.

4. Aumento medio de la cifra de colesterol HDL en plasma del 9%.

15 5. Disminución media de la cifra de colesterol LDL en plasma del 18%.

Dichos resultados, que están incluidos en la tabla de la página siguiente, nos permiten concluir que la administración de DHA a dosis de 4 gramos al día durante 3 20 meses es capaz mejorar la lipodistrofia y las alteraciones lipídicas asociadas a la misma.

TABLA

	antes de tratamiento					después de 3 meses de tratamiento				
	VLDL	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL	COL.	TG	HDL	LDL
Paciente 1	1,27	6,8	7,1	1,1	3,67	0,46	5,46	1	1,57	3,43
Paciente 2	3,96	9,95	8,62	1,12	4,87	3,74	9,48	10,66	0,91	3,35
Paciente 3	2,18	5,18	6,29	1,09	1,91	0,8	3,82	1,73	1,05	1,97
Paciente 4	11,41	19,13	30,8	1,92	0,79	1,82	9,9	3,41	0,98	6,67

4430 2005 3 03

REIVINDICACIONES

1.- Utilización de un extracto de origen animal, 5 vegetal o producido por un microorganismo que comprende como principio activo ácido docosahexaenóico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la lipodistrofia en un mamífero.

2.- Utilización según la reivindicación 1 10 caracterizado por el hecho de que la cantidad de ácido docosahexaenóico en dicho extracto es superior o igual a 100 mg/día.

3.- Utilización según la reivindicación 2 15 caracterizada por el hecho de que dicha cantidad de ácido docosahexaenóico en dicho extracto es de 4 gramos/día.

4.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento promueve la diferenciación adipocitaria.

5.- Utilización según cualquiera de las 20 reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento presenta actividad hipolipemiente.

6.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento disminuye el factor de necrosis tumoral alfa.

25 7.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento presenta actividad antihipertensiva.

8.- Utilización según la reivindicación 1 en donde dicho ácido docosahexaenóico está presente en dicho 30 extracto en una concentración que oscila entre el 5-100% (p/p).

9.- Utilización según la reivindicación 2 en donde dicho ácido docosahexaenóico está presente en dicho 35 extracto en una concentración que oscila entre el 50-100% (p/p).

11.

10.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento se administra por vía oral.

11. Utilización según cualquiera de las 5 reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento se administra por vía parenteral.

12.- Utilización según la reivindicación 1, en donde dicho mamífero es un humano.

13.- Utilización según la reivindicación 12 en 10 donde dicho humano está infectado con el virus de VIH.

